

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.010

· 临床研究 ·

## 组蛋白去甲基化酶 JMJD3 促进弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞的干性

荀敬<sup>1</sup>, 高瑞芳<sup>2</sup>, 张琦<sup>1</sup>, 谭晓华<sup>1</sup> (1. 天津市南开医院 天津市急腹症器官损伤与中西医修复重点实验室, 天津 300100; 2. 天津市医药科学研究所, 天津 300131)

**[摘要]** **目的:** 探讨组蛋白去甲基化酶 JMJD3 (jumonji domain-containing protein 3) 对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 细胞干性的影响。 **方法:** 利用 TCGA 数据库中 DLBCL 患者的临床资料, 分析 JMJD3 的表达水平与 DLBCL 患者总生存率的关系。应用脂质体转染方法分别将对照质粒 (pCMV) 和 JMJD3 表达质粒 (pCMV-JMJD3) 转染到 ABC 和 GCB 亚型 DLBCL 细胞中, 用 RT-PCR 和 qPCR 检测转染细胞中 JMJD3、ALDH1、OCT4 和 SOX2 mRNA 表达水平, 用流式细胞术检测细胞中 ALDH1 酶活性, 用 Western blotting 检测细胞中 OCT4 和 SOX2 蛋白的表达水平。通过基因集富集分析法 (gene set enrichment analysis, GSEA) 分析高表达 JMJD3 的 DLBCL 患者的基因集富集情况。 **结果:** 患者预后分析结果显示, 高表达水平的 JMJD3 与 DLBCL 患者的不良预后有关 ( $P < 0.05$ ), 但多因素分析结果显示 JMJD3 的表达水平不是 DLBCL 患者预后的独立影响因素 (均  $P > 0.05$ )。pCMV-JMJD3 转染后细胞中 JMJD3 表达显著增加, 同时导致 DLBCL 细胞中 ALDH1 mRNA 水平和酶活性以及 OCT4 和 SOX2 mRNA 和蛋白的表达水平均明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。GSEA 分析结果显示, 高表达 JMJD3 的 DLBCL 患者样本富集于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路基因集 ( $P < 0.05$ )。 **结论:** JMJD3 具有促进 DLBCL 细胞干性的作用, 其可能是 DLBCL 患者潜在的治疗靶点。

**[关键词]** 蛋白去甲基化酶 JMJD3; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 肿瘤干细胞; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

**[中图分类号]** R733.7; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)04-0403-07

## Histone demethylase JMJD3 promotes the stemness of diffuse large B cell lymphoma cells

XUN Jing<sup>1</sup>, GAO Ruifang<sup>2</sup>, ZHANG Qi<sup>1</sup>, TAN Xiaohua<sup>1</sup> (1. Tianjin Key Laboratory of Acute Abdomen Disease Associated Organ Injury and ITCWM Repair, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China; 2. Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Tianjin 300131, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the effect of histone demethylase JMJD3 (jumonji domain-containing protein 3) on the stemness of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) cells. **Methods:** The relationship between the expression of JMJD3 and the overall survival of DLBCL patients was analyzed using the clinical data of DLBCL patients in TCGA database. The control plasmid (pCMV) and JMJD3 expression plasmid (pCMV-JMJD3) were transfected into DLBCL cells of ABC and GCB subtype via lipofectamine transfection. Then, the mRNA levels of JMJD3, ALDH1, OCT4 and SOX2 were detected by RT-PCR and qPCR; the activity of ALDH1 enzyme was detected by Flow cytometry; the protein expressions of OCT4 and SOX2 were detected by Western blotting. Gene enrichment in DLBCL patients with high JMJD3 expression was analyzed by gene set enrichment analysis (GSEA). **Results:** The result of prognosis analysis showed that high expression of JMJD3 was related with poor prognosis in DLBCL patients ( $P < 0.05$ ); however, multivariate analysis showed that the expression of JMJD3 was not the independent factor affecting the prognosis of DLBCL patients (all  $P > 0.05$ ). The expression of JMJD3 was remarkably increased in DLBCL cells transfected with pCMV-JMJD3, which led to significantly increased mRNA level and enzyme activity of ALDH1 as well as up-regulated mRNA and protein expressions of OCT4 and SOX2 ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). GSEA analysis showed that enrichment of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway related gene set was observed in DLBCL patients with high JMJD3 expression ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** JMJD3 promotes the stemness of DLBCL cells, which may be a potential therapeutic target for DLBCL patients.

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (No.81673012, No.81602496); 天津市自然科学基金资助项目 (No.18JCQNJC11100)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81673012, No.81602496), and the Natural Science Foundation of Tianjin (No.18JCQNJC 11100)

**[作者简介]** 荀敬 (1988-), 女, 博士, 研究实习员, 主要从事肿瘤干细胞和肿瘤免疫治疗研究, E-mail: xunjingnk@163.com

**[通信作者]** 谭晓华 (TAN Xiaohua, corresponding author), 博士, 教授、博士生导师, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: xiaohua\_t@hotmail.com

**[Key words]** histone demethylase JMJD3; diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); cancer stem cell; Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway  
[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(4): 403-409. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.04.010]

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 中发病率较高的一种亚型。DLBCL 类型通常分为活化 B 细胞样 (activated B-cell like, ABC) 亚型、生发中心 B 细胞样 (germinal center B-cell like, GCB) 亚型和其他不常见亚型<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2-4]</sup>发现, 表观遗传调控因子参与调控 DLBCL 的发生发展。组蛋白去甲基化酶 JMJD3 (jumonji domain-containing protein 3) 通过特异性催化组蛋白 H3K27me2/3 的去甲基化水平促进基因表达<sup>[5]</sup>, JMJD3 在调控细胞的发育、分化、体细胞重编程和肿瘤进展中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。本课题组前期的研究<sup>[7]</sup>发现, JMJD3 在 DLBCL 组织中异常高表达, 提示 JMJD3 在 DLBCL 发生发展中发挥重要的调控作用。肿瘤干细胞 (cancer stem cell, CSC) 具有自我更新、多向分化潜能和致瘤能力, 是肿瘤发生发展的根本原因<sup>[8-9]</sup>。有研究<sup>[10]</sup>提示, JMJD3 与维持肿瘤细胞的干性有一定关系, 但尚未见 JMJD3 对 DLBCL CSC 方面的研究报道。因此, 本课题通过检测过表达 JMJD3 对 DLBCL 细胞中干性相关标志物 ALDH1、OCT4、SOX2 表达的影响, 并通过基因集富集分析法 (gene set enrichment analysis, GSEA) 分析 JMJD3 调控 DLBCL 细胞干性的信号通路, 旨在探索 JMJD3 对 DLBCL CSC 干性的调控作用及其机制, 为治疗 DLBCL 提供理论依据和潜在靶点。

## 1 资料与方法

### 1.1 细胞系及主要试剂

DLBCL 细胞株 SU-DHL-2 购自中国科学院上海生命科学研究院, OCI-Ly3、VAL 和 SU-DHL-4 细胞株由天津医科大学总医院陈军教授惠赠。所有细胞均在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中, 于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中培养。

RNA 提取试剂 TRIzol 和细胞转染试剂 Lipofectamine™ 2000 均购自美国 Invitrogen 公司, Opti-MEM I 购自美国 Gibco 公司, RNA 逆转录试剂盒和 qPCR 试剂盒购自北京 Transgene 公司, BCA 蛋白定量试剂盒购自美国 Thermo 公司, JMJD3、OCT4 和 SOX2 抗体均购自美国 Abcam 公司,  $\beta$ -actin 抗体购自美国 Santa Cruz 公司, 辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记的二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司, Western blotting (WB) 检测试剂盒购自美国 Millipore 公司, 对照载体 pCMV 和 JMJD3 表达质粒 pCMV-JMJD3 购自美国 Addgene 公司。

### 1.2 DLBCL 患者 JMJD3 表达数据的获取

利用 TCGA 数据库 (<http://cancergenome.nih.gov/publications/publicationguidelines>) 获取 DLBCL 患者的信息, 分析 DLBCL 患者 JMJD3 的表达水平, 根据其表达水平的中位数将 DLBCL 患者分为 JMJD3 高表达组和低水平组, 然后进行 JMJD3 表达及其他病理参数和患者预后的分析。

### 1.3 GSEA 分析 JMJD3 调控 DLBCL 细胞干性的信号通路

利用 GSEA 预测 JMJD3 调控 DLBCL 细胞干性的信号通路。从 TCGA 数据库中下载 DLBCL 患者的基因表达数据, 所用具体数据来源为 h (h.all.v7.0 symbols)。根据 JMJD3 的表达水平, 对患者样本进行由高到低排序, 将前 25% 样本定义为 JMJD3 高表达组, 后 25% 样本定义为 JMJD3 低表达组, 再将表达矩阵和样本分组信息导入到 GSEA 软件中进行分析。

### 1.4 细胞转染及分组

将密度为  $1 \times 10^6$  细胞/孔接种到 12 孔板中, 随机分为 2 组: 对照组 (pCMV) 和 JMJD3 过表达组 (pCMV-JMJD3)。按照转染试剂 Lipofectamine™ 2000 说明书的方法, 分别将 pCMV 和 pCMV-JMJD3 转染到 ABC 亚型 DLBCL 细胞 (OCI-Ly3 和 SU-DHL-2) 和 GCB 亚型 DLBCL 细胞 (VAL 和 SU-DHL-4) 中, 48 h 后收集细胞进行后续实验。

### 1.5 RT-PCR 和 qPCR 检测 DLBCL 细胞中 JMJD3、ALDH1、OCT4 和 SOX2 mRNA 的表达水平

收集的细胞用 TRIzol 裂解液提取细胞总 RNA, 通过逆转录试剂盒逆转录为 cDNA, 进一步通过 RT-PCR 和 qPCR 检测目的基因表达。引物序列: JMJD3 F 为 5'-TGTTCCCTGTAGCACATCAAG-3', R 为 5'-GGTAGAGTGAGTGCCTTTTCG-3'; ALDH1 F 为 5'-GGCAGCCATTTCTTCTCACAT-3', R 为 5'-CAAGTCGGCATCAGCTAACAC-3'; OCT4 F 为 5'-GTATTCAGCCAAACGACCATC-3', R 为 5'-GCTTCCTCCACCACTTCT-3'; SOX2 F 为 5'-GCCTGGGCGCCGAGTGGA-3', R 为 5'-GGGCGAGCCGTTTCATGTAGGTCTG-3'; GAPDH F 为 5'-CTGATGCCCCATGTTCGTC-3', R 为 5'-CACCTGTTGCTGATGCCAAATTC-3'。RT-PCR 反应条件: 95 °C 预变性 3 min; 95 °C 变性 20 s, 58 °C 退火 20 s, 72 °C 30 s, 共 35 个循环; 72 °C 延伸 10 min。qPCR 反应条件: 95 °C 预变性 3 min, 95 °C 变性 30 s, 58 °C 退火/延伸 15 s, 共 40 个循环。以 GAPDH 作为内参基因, RT-PCR 和 qPCR 分别利用 ImageJ 软件和  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 mRNA 的相对表达水平。

### 1.6 流式细胞术检测DLBCL细胞中ALDH1酶活性

收集转染48 h后的DLBCL细胞,利用Aldefluor试剂盒测定细胞中ALDH1酶活性。将 $2.5 \times 10^5$ 个细胞重悬于含有ALDH1底物的Aldefluor缓冲液中,37℃孵育40 min,同时加入ALDH1活性抑制剂DEAB作为阴性对照。最后,用FACS-Caliber流式细胞仪在488 nm激发光下检测细胞中ALDH1活性变化。

### 1.7 WB检测DLBCL细胞中OCT4和SOX2蛋白的表达水平

用PIRA裂解液提取细胞总蛋白,冰上裂解30 min后,4℃12 000×g离心10 min;用BCA蛋白定量试剂盒对样品进行定量,样品经变性后,经SDS-SPGE、转膜,用5%脱脂牛奶室温封闭1 h后加入一抗OCT4、SOX2(1:1 000),4℃孵育过夜12 h,加入HRP标记的二抗(1:5 000),室温孵育1 h,最后在曝光仪中用ECL工作液显色曝光。以 $\beta$ -actin作为内参蛋白,采用ImageJ软件评估OCT4和SOX2蛋白的表达水平。

### 1.8 统计学处理

RT-PCR、qPCR、流式细胞术、WB等实验均重复3次。采用SPSS统计学软件对数据进行统计分析,利用GraphPad Prism软件绘制图片。正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验;DLBCL患者不良预后的影响因素采用单因素、多因素方差分析。

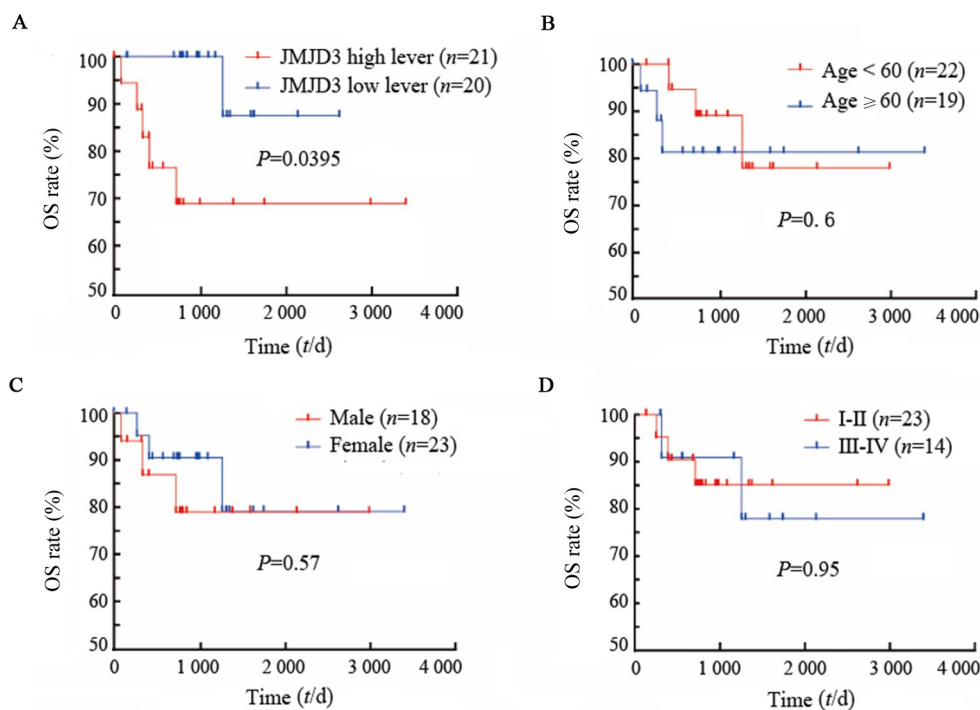
以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 JMJD3的表达与DLBCL患者预后等多种临床特征的关系

从TCGA数据库获取41例DLBCL患者JMJD3的表达数据(图1),依据JMJD3中位表达值(153 220.18)分为低表达组20例、高表达组21例。以JMJD3表达和患者年龄、性别、肿瘤分期与患者生存期建立Kaplan-Meier曲线,然后Log rank检验结果(图1)发现,JMJD3高表达组患者的总生存(overall survival, OS)率明显低于JMJD3低表达组( $t=4.239, P < 0.05$ ),即JMJD3的表达水平与DLBCL患者预后有关;而患者的年龄、性别、肿瘤分期则与患者预后无关( $t=0.2743, 0.3211, 0.0041$ ,均 $P > 0.05$ )。

将DLBCL患者临床特征和JMJD3表达水平进行多因素分析,结果显示JMJD3表达水平(高表达 vs 低表达,  $HR=0.139, 95\%CI=0.016 \sim 1.229$ )、年龄( $<60$  vs  $\geq 60, HR=1.536, 95\%CI=0.243 \sim 9.705$ )、性别(男性 vs 女性,  $HR=0.584, 95\%CI=0.110 \sim 3.097$ )、肿瘤分期(I-II vs III-IV,  $HR=1.045, 95\%CI=0.127 \sim 8.066$ )均无关(均 $P > 0.05$ )。分析结果表明,上述各因素不能作为DLBCL患者预后的独立影响因素。



A: Survival curve of DLBCL patients of high and low expression of JMJD3; B: Survival curve of age $\geq 60$  and  $<60$  DLBCL patients; C: Survival curve of male and female DLBCL patients; D: Survival curve of DLBCL patients of stage (I-II) and stage (III-IV)

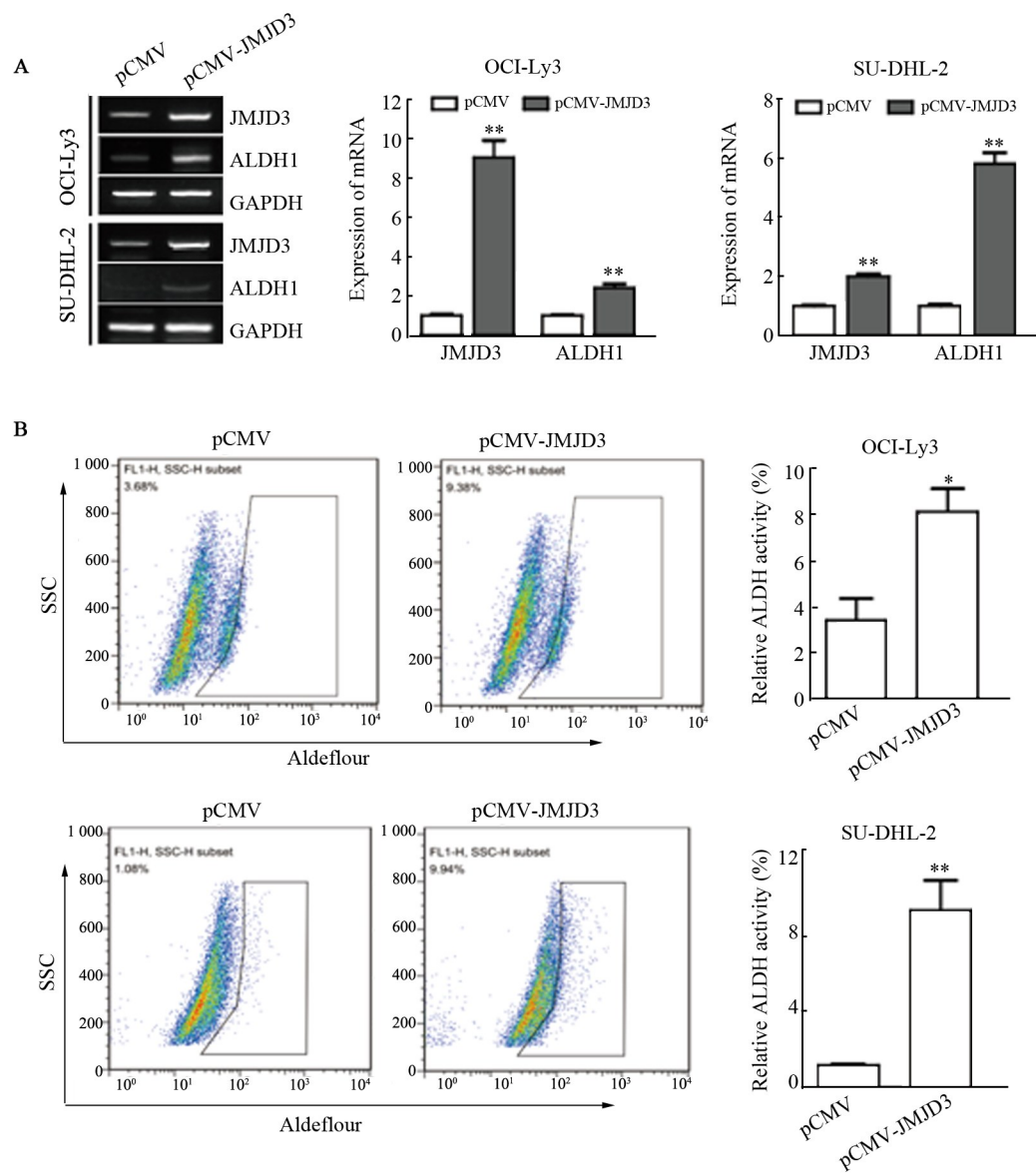
图1 DLBCL中JMJD3表达水平与患者生存期的分析

Fig.1 Analysis of JMJD3 expression level and survival in DLBCL patients

2.2 过表达JMJD3可提高ABC亚型DLBCL细胞中ALDH1 mRNA的表达水平和酶活性

RT-PCR检测结果(图2A)显示,OCI-Ly3和SU-DHL-2细胞中转染pCMV-JMJD3后,细胞中的JMJD3和ALDH1 mRNA水平显著高于pCMV组( $t=9.380、7.432、10.890、12.80$ ;均 $P<0.01$ )。流式细胞

术检测结果(图2B)显示,pCMV-JMJD3组细胞中ALDH1酶活性显著高于pCMV组( $t=3.416、5.179$ , $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。实验结果表明,过表达JMJD3显著提高ABC亚型DLBCL细胞中ALDH1 mRNA的表达水平和酶活性。



\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$  vs pCMV group

A: RT-PCR was used to detect the mRNA expressions of JMJD3 and ALDH1 in DLBCL cells;

B: Flow cytometry was used to detect ALDH1 activity in DLBCL cells

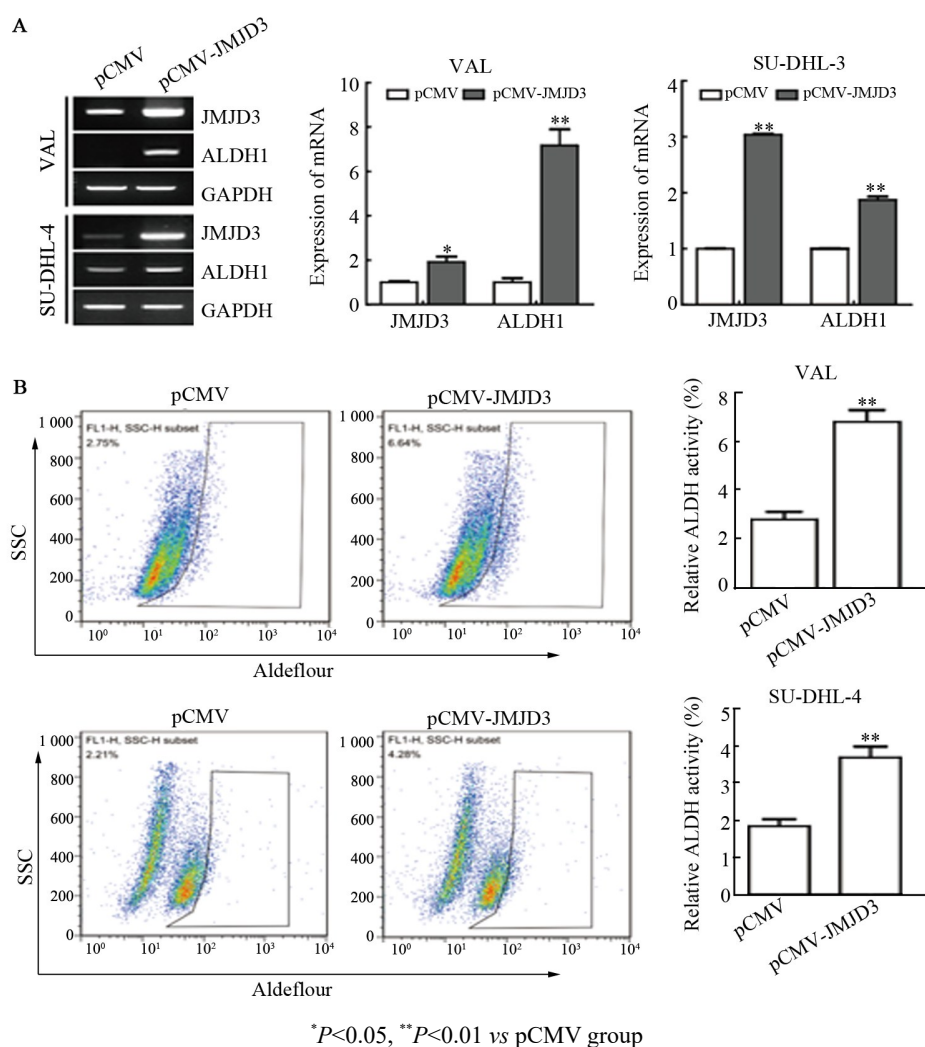
图2 过表达JMJD3对ABC亚型DLBCL细胞中ALDH1表达和活性的影响

Fig.2 Effects of JMJD3 overexpression on ALDH1 expression and activity in DLBCL cells of subtype ABC

2.3 过表达JMJD3可提高GCB亚型DLBCL细胞中ALDH1 mRNA的表达和酶活性

RT-PCR检测结果(图3A)显示,VAL和SU-DHL-4细胞中转染pCMV-JMJD3后,细胞中的JMJD3和ALDH1 mRNA水平显著高于pCMV组( $t=3.699、$

$8.269、124.9、13.47$ ;均 $P<0.01$ )。流式细胞术检测结果(图3B)显示,pCMV-JMJD3组细胞中ALDH1酶活性显著高于pCMV组( $t=6.932、5.30$ ,均 $P<0.01$ )。实验结果表明,过表达JMJD3显著提高GCB亚型DLBCL细胞中ALDH mRNA的表达水平及酶活性。



A: RT-PCR was used to detect the mRNA expressions of JMJD3 and ALDH1 in DLBCL cells;  
B: Flow cytometry was used to detect ALDH1 activity in DLBCL cells

图3 过表达JMJD3对GCB亚型DLBCL细胞中ALDH1表达和活性的影响

Fig.3 Effects of JMJD3 overexpression on ALDH1 expression and activity in DLBCL cells of subtype GCB

#### 2.4 过表达JMJD3可提高DLBCL细胞中干性相关因子OCT4和SOX2的表达水平

qPCR实验结果(图4A、C)显示,过表达JMJD3后,与对照组比较,OCI-Ly3和SU-DHL-4细胞中OCT4和SOX2 mRNA表达水平显著升高( $t=12.62$ 、 $4.343$ 、 $4.553$ 、 $3.469$ ;均 $P < 0.01$ );WB实验结果(图4B、D)显示,OCI-Ly3和SU-DHL-4细胞中OCT4和SOX2蛋白表达水平显著升高( $t=4.783$ 、 $6.564$ 、 $15.55$ 、 $14.17$ ;均 $P < 0.01$ )。实验结果表明,过表达JMJD3显著提高DLBCL细胞中干性相关转录因子OCT4和SOX2的表达水平。

#### 2.5 高表达JMJD3的DLBCL患者样本富集于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路基因集

GSEA预测结果(图5)显示,与低表达JMJD3的DLBCL患者比较,高表达JMJD3患者样本存在Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关基因富集( $t=1.621$ , $P < 0.05$ )。结果提示,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在JMJD3促进

DLBCL细胞干性的过程中发挥重要调控作用。

### 3 讨论

CSC是具有自我更新、多向分化潜能及致癌能力的细胞亚群,是引起肿瘤发生、进展、复发、转移和耐药等的根本原因<sup>[11-12]</sup>。已有研究<sup>[13-15]</sup>发现,表观遗传调控因子失调在许多肿瘤中存在并参与调控肿瘤的发生。因此,从表观遗传角度探索肿瘤的发生具有重要意义。

JMJD3作为组蛋白去甲基化酶家族重要成员,参与调控细胞的发育、分化、衰老、炎症反应等过程,在体细胞重编程中作为负调控因子抑制诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)的形成<sup>[16-17]</sup>,提示JMJD3在肿瘤细胞的恶性转化过程中发挥重要的作用。DLBCL是一种在形态学、遗传学和免疫表型等方面高度抑制性的疾病。有研究<sup>[18]</sup>通过外显子测序显示,JMJD3在DLBCL患者组织中具有

较高的突变率,用 cBioPortal 在线软件分析也发现 JMJD3 在 DLBCL 肿瘤中发生错义突变 (E221D, V209L); 而且, 已有研究<sup>[7]</sup>发现 JMJD3 在 DLBCL 组

织中异常高表达。因此, 研究 JMJD3 对 DLBCL 发生发展的影响, 对于寻找 DLBCL 治疗新的靶点具有十分重要的意义。

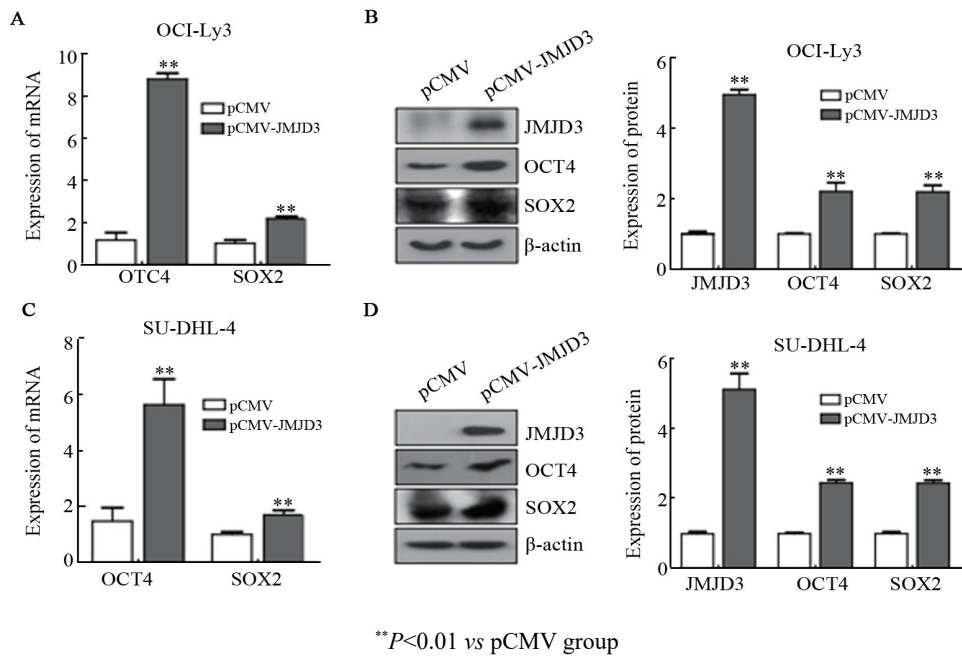


图4 过表达 JMJD3 对 DLBCL 细胞中 OCT4 和 SOX2 mRNA (A、C) 和蛋白 (B、D) 表达水平的影响

Fig.4 Effects of JMJD3 overexpression on mRNA (A, C) and protein (B, D) expressions of OCT4 and SOX2 in DLBCL cells

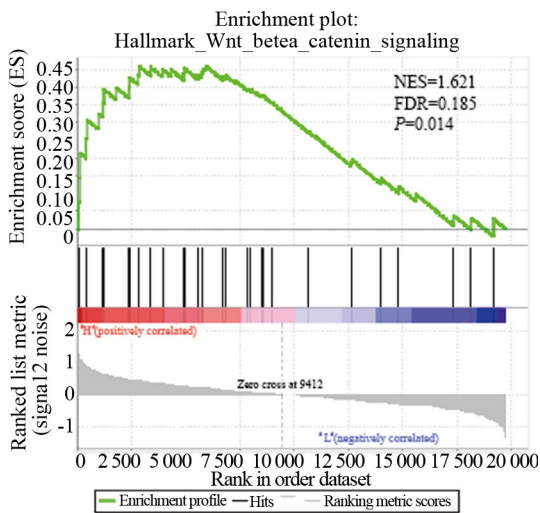


图5 JMJD3 不同表达水平 DLBCL 患者的基因富集情况  
Fig.5 Gene enrichment in DLBCL patients with different expression levels of JMJD3

本研究对 TCGA 数据库中 DLBCL 患者进行单因素分析发现, 高表达水平的 JMJD3 与 DLBCL 患者的不良预后相关; 多因素分析结果显示, JMJD3 的表达水平不是 DLBCL 患者预后的独立影响因素。提示 JMJD3 在 DLBCL 的发生发展过程中具有重要的调控作用。多项研究发现, JMJD3 具有促进肿瘤进展的作用。JMJD3 通过上调 Slug 促进肝癌的侵袭、转移和干细胞样特性<sup>[9]</sup>;

JMJD3 可以降低 GCB 亚型 DLBCL 细胞的化疗敏感性<sup>[20]</sup>。本研究结果发现, JMJD3 的高表达有助于 DLBCL 肿瘤细胞干性的维持。本研究通过在多种 DLBCL 细胞中过表达 JMJD3 来验证上述发现, 结果显示过表达 JMJD3 促进 ABC 和 GCB 亚型 DLBCL 细胞的干细胞样特性: 干细胞标志物 ALDH1 的表达和活性增强, 干性相关转录因子 OCT4 和 SOX2 表达显著增加。因此, 本研究表明 JMJD3 在 DLBCL 发生过程中发挥促肿瘤作用。

此外, 研究<sup>[21]</sup>发现 JMJD3 调控一些关键信号通路。如 JMJD3 与  $\beta$ -catenin 相互作用并增强  $\beta$ -catenin 启动子活性, 促进胚胎干细胞的分化。本研究通过 GSEA 预测 JMJD3 调控 DLBCL 细胞干性的信号通路, 结果显示高表达 JMJD3 的 DLBCL 患者的基因集富集在 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路基因集中。目前认为, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号对肿瘤的发生发展至关重要, 具有诱导和维持肿瘤细胞干性的作用<sup>[22-24]</sup>。因此提示, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能参与调控 JMJD3 对 DLBCL 细胞干性的促进作用。

综上所述, 本研究发现 JMJD3 能够促进 DLBCL 细胞的干性: 增加 ALDH1 的表达和活性以及干性相关转录因子 OCT4 和 SOX2 的表达; Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能参与 JMJD3 促进 DLBCL 细胞干性的调

控作用。本研究结果将为DLBCL的治疗提供新靶点的实验依据。

### [参考文献]

- [1] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J/OL]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874220/>. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569.
- [2] JIANG Y W, DOMINGUEZ P M, MELNICK A M. The many layers of epigenetic dysfunction in B-cell lymphomas[J]. *Curr Opin Hematol*, 2016, 23(4): 377-384. DOI:10.1097/MOH.0000000000000249.
- [3] PASQUALUCCI L, DALLA-FAVERA R. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Blood*, 2018, 131(21): 2307-2319[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969374/>. DOI:10.1182/blood-2017-11-764332.
- [4] MIAO Y, MEDEIROS L J, LI Y, et al. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(10): 634-652. DOI: 10.1038/s41571-019-0225-1.
- [5] XIANG Y, ZHU Z Q, HAN G, et al. JMJD3 is a histone H3K<sub>27</sub> demethylase[J]. *Cell Res*, 2007, 17(10): 850-857. DOI: 10.1038/cr.2007.83.
- [6] BURCHFIELD J S, LI Q T, WANG H Y, et al. JMJD3 as an epigenetic regulator in development and disease[J/OL]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 67: 148-157[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564304/>. DOI:10.1016/j.biocel.2015.07.006.
- [7] ZHANG Y, SHEN L, STUPACK D G, et al. JMJD3 promotes survival of diffuse large B-cell lymphoma subtypes via distinct mechanisms [J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 29387-29399[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045403/>. DOI: 10.18632/oncotarget.8836.
- [8] PRAGER B C, XIE Q, BAO S, et al. Cancer stem cells: The architects of the tumor ecosystem[J/OL]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(1): 41-53[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350931/>. DOI: 10.1016/j.stem.2018.12.009.
- [9] PHI, L T H, SARI I N, YANG Y G, et al. Cancer stem cells (CSCs) in drug resistance and their therapeutic implications in cancer treatment[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 5416923[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850899/>. DOI: 10.1155/2018/5416923.
- [10] NTZIACHRISTOS P, TSIRIGOS A, WELSTEAD G G, et al. Contrasting roles of histone 3 lysine 27 demethylases in acute lymphoblastic leukaemia[J/OL]. *Nature*, 2014, 514(7523): 513-517[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209203/>. DOI:10.1038/nature13605.
- [11] PATTABIRAMAN D R, WEINBERG R A. Tackling the cancer stem cells-what challenges do they pose?[J/OL]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(7): 497-512[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234172/>. DOI:10.1038/nrd4253.
- [12] KUSOGLU A, BIRAY AVCI C. Cancer stem cells: A brief review of the current status[J]. *Gene*, 2019, 681: 80-85. DOI: 10.1016/j.gene.2018.09.052.
- [13] VAN HAAFTEN G, DALGLIESH G L, DAVIES H, et al. Somatic mutations of the histone H3K27 demethylase gene UTX in human cancer[J/OL]. *Nat Genet*, 2009, 41(5): 521-523[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873835/>. DOI: 10.1038/ng.349.
- [14] JUNG H, KIM H S, KIM J Y, et al. DNA methylation loss promotes immune evasion of tumors with high mutation and copy number load[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4278[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6753140/>. DOI: 10.1038/s41467-019-12159-9.
- [15] LIO C J, YUITA H, RAO A. Dysregulation of the TET family of epigenetic regulators in lymphoid and myeloid malignancies[J/OL]. *Blood*, 2019, 134(18): 1487-1497[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839946/>. DOI:10.1182/blood.2019791475.
- [16] ZHAO W, LI Q T, AYERS S, et al. Jmjd3 inhibits reprogramming by upregulating expression of INK4a/Arf and targeting PHF20 for ubiquitination[J/OL]. *Cell*, 2013, 152(5): 1037-1050[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3742052/>. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.006.
- [17] MANNA S, KIM J K, BAUGÉ C, et al. Histone H3 Lysine 27 demethylases Jmjd3 and Utx are required for T-cell differentiation[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8152[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569738/>. DOI:10.1038/ncomms9152.
- [18] MORIN R D, MUNGALL K, PLEASANCE E, et al. Mutational and structural analysis of diffuse large B-cell lymphoma using whole-genome sequencing[J/OL]. *Blood*, 2013, 122(7): 1256-1265[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3744992/>. DOI: 10.1182/blood-2013-02-483727.
- [19] TANG B, QI G Y, TAND F, et al. Aberrant JMJD3 expression upregulates Slug to promote migration, invasion, and stem cell-like behaviors in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(22): 6520-6532. DOI:10.1158/0008-5472.can-15-3029.
- [20] MATHUR R, SEHGAL L, HAVRANEK O, et al. Inhibition of demethylase KDM6B sensitizes diffuse large B-cell lymphoma to chemotherapeutic drugs[J/OL]. *Haematologica*, 2017, 102(2): 373-380[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286945/>. DOI:10.3324/haematol.2016.144964.
- [21] OHTANI K, ZHAO C, DOBREVA G, et al. Jmjd3 controls mesodermal and cardiovascular differentiation of embryonic stem cells[J]. *Circ Res*, 2013, 113(7): 856-862. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.302035.
- [22] MOHAMMED M K, SHAO C, WANG J, et al. Wnt/β-catenin signaling plays an ever-expanding role in stem cell self-renewal, tumorigenesis and cancer chemoresistance[J/OL]. *Genes Dis*, 2016, 3(1): 11-40[2019-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827448/>. DOI:10.1016/j.gendis.2015.12.004.
- [23] MAVILA N, THUNDIMADATHIL J. The emerging roles of cancer stem cells and Wnt/Beta-catenin signaling in hepatoblastoma[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826653/>. DOI: 10.3390/cancers11101406.
- [24] 席剑铭, 张能, 李晓光, 等. 过表达KLF4通过Wnt/β-catenin信号途径调控膀胱癌细胞上皮间质转化及迁移[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(8): 862-867. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.08.006.

[收稿日期] 2019-09-26

[修回日期] 2020-02-18

[本文编辑] 党瑞山